

Dengue: Un viejo y nuevo desafío para la quimioterapia antiviral

Elsa B. Damonte*

Laboratorio de Virología. Departamento de Química Biológica.
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Universitaria. Pabellón 2. Piso 4. C1428EGA. Capital Federal. Argentina.
edamonte@qb.fcen.uba.ar

Recibido: 21/07/2006.

Aceptado: 7/08/2006

Resumen

El virus dengue (DENV) es un flavivirus presente en la naturaleza en forma de cuatro serotipos. Se transmite al hombre por mosquitos del género *Aedes*, ocasionando un síndrome febril conocido desde hace varias centurias y llamado fiebre de dengue. En las últimas décadas, la expansión epidemiológica de la fiebre de dengue en todo el mundo y la emergencia de formas más severas de la enfermedad, como la fiebre hemorrágica de dengue, a causa de infecciones secuenciales en una misma comunidad con distintos serotipos virales, han convertido a esta virosis en un serio problema para la salud pública internacional. A pesar de que se estima que en la actualidad se producen entre 50 y 100 millones de casos de fiebre de dengue en todo el mundo, no hay ninguna vacuna ni quimioterapia específica para su prevención o tratamiento.

En los últimos años, el conocimiento parcial del ciclo de multiplicación del virus en la célula huésped y de las características estructurales y funcionales de las proteínas virales ha impulsado el estudio de diversos blancos potenciales para la acción antiviral, ya sea a través del diseño racional de inhibidores o mediante el ensayo empírico de compuestos de síntesis y productos naturales. Así se están evaluando inhibidores que afectan la entrada del virus a la célula, la replicación del RNA viral, la proteasa viral responsable del clivaje de la poliproteína precursora, la maduración de las glicoproteínas virales, y la expresión del genoma viral. Se alcanzaron resultados promisorios, en algunos casos extendidos a ensayos en modelos experimentales in vivo, lo que alienta las perspectivas de lograr una quimioterapia efectiva para combatir el dengue.

Palabras clave: dengue, fiebre hemorrágica, agentes antivirales

Abstract

Dengue virus (DENV) is a flavivirus transmitted to humans by mosquitoes of the genus *Aedes*, causing a febrile illness known several centuries ago and called dengue fever. In the last decades, the global epidemiology of dengue fever has expanded and a more severe form of the disease, dengue hemorrhagic fever, has emerged as consequence of sequential infections in a community with different viral serotypes. Dengue virus is now a major global public health problem. It is estimated that up to 100 million cases of dengue fever occur annually on a worldwide basis. So far, there is no vaccine licensed for prevention in humans and no therapeutic agents are available for treatment of patients.

The knowledge of the virus multiplication cycle as well as the structural and functional characteristics of the virion components is essential to elucidate potential targets of antiviral therapy. For DENV, the partial information available has allowed the in vitro screening of diverse classes of compounds and their identification as effective inhibitors of the viral entry, the viral RNA replication, the protease responsible of the viral polyprotein cleavage, the glycoprotein maturation and the viral genome expression. In addition, the evaluation of some agents was extended to in vivo experimental animal models, increasing the future perspectives to obtain an effective chemotherapy for treatment of human DENV infections.

Key words: dengue, hemorrhagic fever, antiviral agents

Luego de un prolongado período en el que la incidencia del dengue en la población se había reducido ostensiblemente, en los últimos años la preocupación por esta enfermedad resurgió como un problema grave para la salud pública internacional.

El virus del dengue (DENV) fue aislado por primera vez a partir de sangre de pacientes en 1907 (1). Este virus es un miembro del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, transmitido al hombre por mosquitos de las especies *Aedes aegypti* (principal vector) y *A. albopictus*. La partícula viral tiene un genoma de RNA simple cadena de polaridad positiva, dentro de una cápside con simetría icosaédrica, y rodeado por una envoltura externa. Hay cuatro serotipos virales (DENV-1,-2, -3 y -4) que están distribuidos en las áreas tropicales y subtropicales en todo el mundo, junto con el mosquito vector. La infección con un serotipo otorga protección de por vida al individuo frente a la reinfección homóloga, pero no protege contra la infección con otro serotipo de DENV.

Reemergencia global del dengue

Los primeros reportes de brotes epidémicos de una enfermedad con características clínicas compatibles con la fiebre del dengue (DF, del inglés “dengue fever”) datan de los años 1779-1780 en diferentes países de Asia, Africa y América del Norte (2). Desde entonces y hasta alrededor de 1940, las manifestaciones de la enfermedad eran esporádicas, en forma de grandes epidemias intermitentes con intervalos de décadas entre cada una de ellas, debido principalmente a que tanto mosquitos como virus eran transportados de un punto geográfico a otro a través de los barcos. Sin embargo, la presencia endémica del virus quedaba evidenciada por el desarrollo de DF durante los períodos interepidémicos en visitantes que nunca habían estado en contacto con el DENV y llegaban a distintos centros urbanos tropicales. La presentación clínica de la DF se caracteriza por un síndrome febril suave durante 2-7 días, dolor intenso en las articulaciones y los músculos, cefalea, náuseas, inflamación de los ganglios linfáticos y erupciones en piel.

La epidemiología y dinámica de trasmisión de DENV cambió drásticamente a consecuencia de la llamada segunda guerra mundial, luego de 1940, en el sudeste asiático. La irrupción y movimientos de las tropas expandieron la distribución geográfica de todos los serotipos virales así como la presencia y densidad del *A. aegypti*. La diseminación de virus y vectores se incrementó luego de la guerra por el rápido crecimiento de la población, la urbanización desmedida, las condiciones sanitarias deficientes y el grado de polución en las ciudades (3). Asimismo, la aceleración en las comunicaciones a través de los viajes aéreos favoreció el movimiento de individuos virémicos dentro y fuera de la región. Este conjunto de factores condujo al establecimiento de un estado hiperendémico de infección por dengue en la región, con epidemias anuales causadas por la cocirculación en una misma comunidad de los cuatro serotipos y, consecuentemente, una mayor frecuencia de infecciones secuenciales en niños (4). Así fue que en 1954 emergió en Filipinas una nueva forma de enfermedad conocida como fiebre hemorrágica de dengue (DHF, del inglés “dengue hemorrhagic fever”), seguida luego por epidemias en Tailandia, Malasia, Singapur, Vietnam, India, Pakistán, China e islas del Pacífico (1). La DHF comienza con los mismos signos que la DF, pero luego se produce un rápido deterioro del paciente, con dificultades en la respiración, anomalías

en la hemostasia, permeabilidad vascular incrementada, deshidratación y múltiples manifestaciones hemorrágicas. En su forma más severa, conocida como síndrome de shock de dengue (DSS, del inglés "dengue shock syndrome"), los pacientes experimentan hipovolemia y falla circulatoria. La mortalidad por DHF/DSS puede alcanzar al 20 %, siendo una causa principal de hospitalización y muerte en niños en la región.

Los cambios epidemiológicos en las Américas han sido aún más dramáticos que en Asia. Entre 1940 y 1970, las epidemias de dengue eran muy raras ya que el vector *A. aegypti* había sido erradicado de la región. El programa de erradicación se discontinuó en la década del 70, el mosquito reinfestó el continente y, simultáneamente, reapareció el dengue epidémico. La introducción de nuevos serotipos y cepas provenientes de Asia condujo a la producción de brotes epidémicos severos anuales en países que habían estado libres de la enfermedad por 30-130 años (1). La DHF emergió por primera vez en el continente en 1981, en Cuba (5), y posteriormente en muchos otros países americanos.

En la actualidad, el mosquito y el virus continúan su expansión global, y la Organización Mundial de la Salud estima que entre 50 y 100 millones de casos de DF y 250.000-500.000 casos de las formas más severas DHF/DSS ocurren cada año, con un fuerte impacto sanitario, social y económico en más de 100 países de todo el orbe (6).

Situación actual en el tratamiento y prevención de la enfermedad

A pesar de la vieja historia del dengue en el mundo y la grave situación descrita, no se dispone en la actualidad de vacunas preventivas ni drogas antivirales específicas para el tratamiento del dengue, que sólo consiste en terapia de apoyo para reducir las consecuencias de la fiebre, deshidratación, hipotensión y hemorragias en el paciente. Esta falencia probablemente se debe a que el dengue no era percibido como un problema sanitario de importancia, sumado al hecho de que la mayoría de los individuos que sufren de estas dolencias asociadas a DENV se encuentran en los países del Tercer Mundo. El resurgimiento y expansión epidemiológica del virus y la emergencia de DHF/DSS en las últimas décadas ha cambiado esta situación, resultando en un mayor apoyo e impulso para los estudios tendientes al desarrollo tanto de una vacuna como de la quimioterapia anti-dengue.

Las dificultades en desarrollar una vacuna efectiva se centran en el requisito indispensable de una vacuna tetravalente protectora contra los cuatro serotipos. Es conocido que los anticuerpos heterotípicos preexistentes en un individuo que ha sufrido DF representan un factor de riesgo para DHF, por el efecto aumentador de la infección que ejercen al facilitar la entrada a la célula del serotipo reinfestante (7). Por lo tanto, una inmunización parcial con una vacuna monovalente implicaría un riesgo aumentado en el individuo vacunado de sufrir una forma más severa de enfermedad ante una infección con alguno de los otros tres serotipos. En estos momentos, hay diversos proyectos en desarrollo que intentan construir vacunas recombinantes que expresen las proteínas externas de todos los serotipos (8, 9), pero aún hay un largo camino a recorrer hasta la obtención de un inmunógeno efectivo y seguro.

Ciclo de multiplicación del virus: Blancos potenciales para el desarrollo de antivirales

El desarrollo de antivirales requiere del conocimiento del ciclo de multiplicación del virus en la célula huésped así como las características estructurales y funcionales de las proteínas virales, a fin de hallar los blancos más adecuados para bloquear la infección.

En la Fig. 1 se muestra un esquema probable del ciclo de vida del DENV ya que aún se carece de información sobre el mecanismo de varias etapas del proceso. La adsorción del virus a la célula comienza con la unión de la glicoproteína E de la envoltura viral con un receptor de la membrana plasmática celular, seguida de la entrada de la partícula viral que conduce al desnudamiento y liberación del genoma viral en el citoplasma. Tanto la naturaleza del receptor (residuos de heparan sulfato o proteínas) como el mecanismo de entrada (endocitosis o fusión en membrana) están aún en discusión. El genoma viral es una molécula de RNA de polaridad positiva, que posee en su extremo 5' una guanina metilada o "cap" y una secuencia que lo une al ribosoma (IRES, del inglés "internal ribosome entry site"). Allí, el genoma es inmediatamente traducido a una única poliproteína, que es procesada por proteasas virales y celulares para producir simultáneamente todas las proteínas virales: las tres proteínas estructurales (C, prM y E) y siete proteínas no estructurales (NS), que cumplen diversas funciones en el ciclo (Fig. 2). La RNA polimerasa RNA dependiente viral (NS5), asociada a otras proteínas NS, replica el RNA genómico produciendo una molécula complementaria de RNA de polaridad negativa, la que a su vez actúa como templado para la síntesis de nuevas cadenas de RNA de polaridad positiva. Las réplicas de genoma viral son encapsidadas por la proteína C y luego, las nucleocápsides adquieren su envoltura por brotación a partir de la membrana del retículo endoplásmico hacia el espacio luminal. A partir de allí, las partículas virales son transportadas por el sistema exocítico secretorio hacia la superficie en tanto que las glicoproteínas virales adquieren su forma madura por procesamiento de los residuos hidrocarbonados en el sistema de Golgi y, finalmente, los viriones son liberadas al medio extracelular por fusión de la vesícula de transporte con la membrana plasmática.

A lo largo del ciclo de vida descrito, hay varios puntos que están siendo objeto de estudio como potenciales blancos antivirales (10, 11), que se reseñarán a continuación.

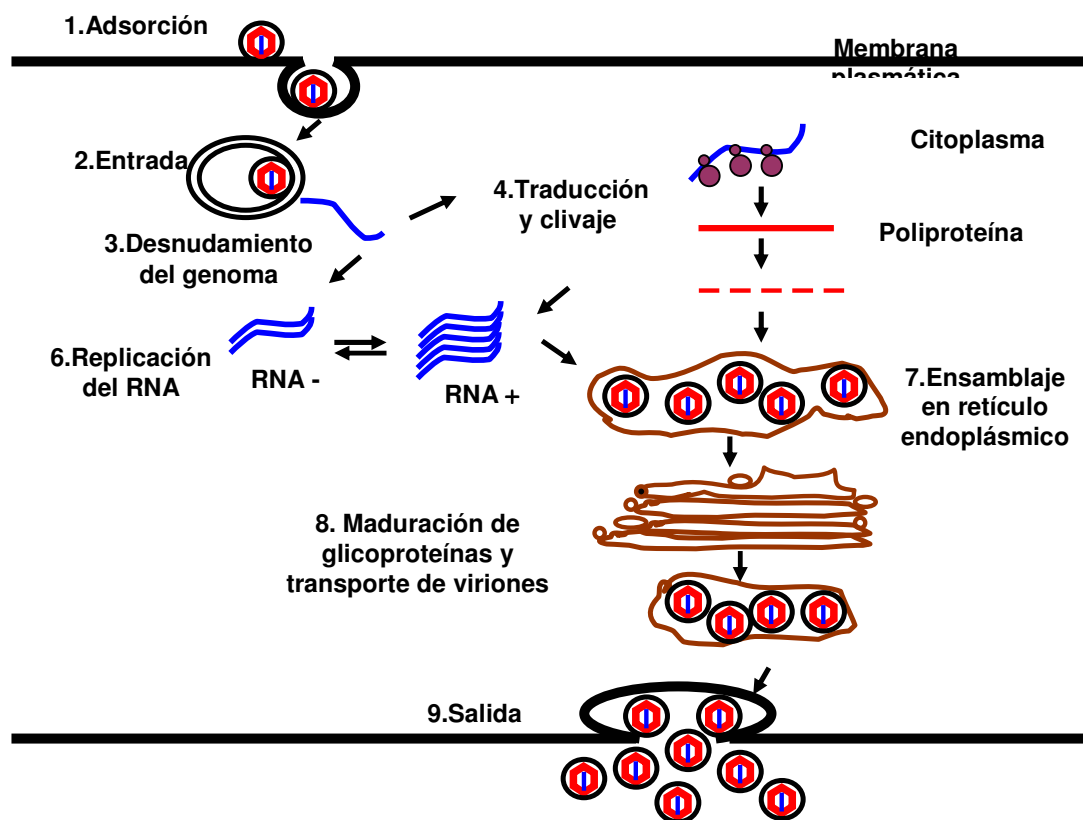


Figura 1. Esquema del ciclo de multiplicación del DENV

Inhibidores de la síntesis de RNA

Siguiendo los pasos y la experiencia acumulada con otras virosis, los primeros intentos para encontrar sustancias antivirales contra DENV, y los flavivirus en general, se centraron en el ensayo de probables inhibidores de la síntesis del RNA viral, en particular inhibidores de la síntesis de nucleósidos trifosfatos. Entre ellos, uno de los compuestos más estudiados ha sido la ribavirina, un análogo de guanósina de amplio espectro antiviral *in vitro* contra diferentes virus con genoma de RNA. Su principal modo de acción parece ser por inhibición de la enzima celular inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), afectando la biosíntesis del nucleótido guanósina trifosfato (GTP), aunque en forma reciente, se ha demostrado que la ribavirina actúa además como un mutágeno en el RNA, forzando a los RNA virus a una acumulación letal de mutaciones llamada catástrofe de errores, efecto que se complementaría con su actividad de inhibidor de la IMPDH (12). La ribavirina en combinación con interferón es la actual terapia en uso clínico para el tratamiento de la hepatitis C, otro miembro de la familia *Flaviviridae*. Sin embargo, el efecto inhibitorio de la ribavirina contra DENV es muy débil y poco selectivo debido a su acción citostática (13-15). El ensayo de un gran número de compuestos ha permitido hallar en los últimos años algunas sustancias más efectivas que la ribavirina y con perspectivas promisorias por su efecto inhibitorio sobre la replicación del RNA de DENV, que incluyen varios análogos de nucleósidos, sustancias de estructura heterocíclica y el ácido micofenólico (10, 13-17).

Inhibidores de la proteasa

La estrategia terapéutica de inhibir proteasas virales tiene su precedente exitoso en los inhibidores de proteasa de HIV, claves para el tratamiento combinado actual de los pacientes con SIDA. En el caso de DENV, la proteína NS3 tienen un dominio de serina-proteasa en el extremo N-terminal, que en conjunto con la proteína NS2B como cofactor activante, cataliza los clivajes en los sitios NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5 de la poliproteína precursora (Fig.2), y también en sitios adicionales dentro de C, NS4A y NS3, en tanto que furina y proteasas celulares actúan en los sitios remanentes. Se ha logrado caracterizar parcialmente los requisitos necesarios para la actividad proteolítica de NS3, produciéndose inhibición en el clivaje con compuestos peptídicos derivados de distintos sitios de la poliproteína viral (18, 19). La proteína NS3 parece tener requerimientos únicos e inusuales por residuos dibásicos como sustratos que alientan el diseño de inhibidores selectivos que no inactiven las proteasas celulares esenciales para las funciones fisiológicas, pero aún son necesarios muchos estudios para optimizar el diseño racional de drogas péptido-miméticas de máxima eficacia in vivo.

NS3 es una proteína multifuncional que posee, además, actividades de 5'RNA trifosfatasa, nucleósido trifosfatasa y RNA helicasa, las que también pueden ser blancos antivirales atractivos, pero aún no han sido encarados en DENV.

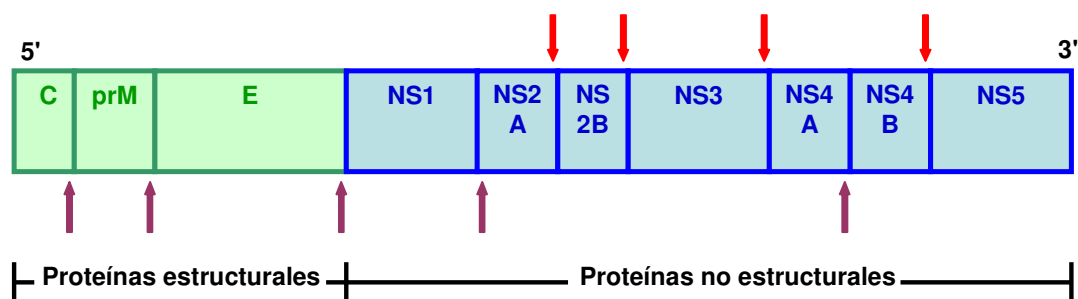


Figura 2. Esquema de la poliproteína precursora de DENV y su clivaje proteolítico. Las flechas rojas indican los sitios de clivaje por la proteasa viral NS3/NS2B y las flechas violetas, los clivajes realizados por enzimas celulares.

Inhibidores de la entrada

El bloqueo de la entrada del virus a la célula es una estrategia antiviral interesante ya que representa una barrera para impedir la iniciación de la infección (20). Aquí el blanco de ataque es la glicoproteína E en su interacción con componentes de la membrana celular que permiten la unión e internalización del virus (Fig.1). A partir del hallazgo del heparan sulfato de los proteoglicanos celulares como receptor para el DENV en ciertos tipos de células, se ha demostrado la eficacia anti-DENV in vitro de sustancias polianiónicas de estructura diversa, como heparina, suramin, polioxometalatos, carragenanos y galactanos extraídos de algas marinas (21-27). El modo de acción de los polisulfatos es por inhibición tanto de la adsorción del virus como su posterior internalización

(26). La capacidad inhibitoria de este tipo de compuestos está relacionada con el grado y tipo de distribución de las cargas negativas y su peso molecular elevado (28), lo que puede representar una seria desventaja para su uso clínico en forma sistémica. Sin embargo, es interesante destacar un trabajo reciente que mostró un efecto protector en un modelo murino de dengue de un oligosacárido sulfatado de menor peso molecular, que mimetiza la estructura del heparan sulfato (29), lo que abre nuevas perspectivas en la potencialidad de estos agentes.

El reciente conocimiento de las características estructurales de la glicoproteína E de DENV ha permitido definirla como una proteína de fusión de clase II compuesta predominantemente de hojas beta. Con estas bases, se han utilizado algoritmos físico-químicos para el diseño racional de péptidos dirigidos hacia la proteína E como inhibidores potenciales de la reacción de fusión necesaria para la entrada viral. Así se han detectado péptidos inhibidores, que actúan en forma específica dependiente de su secuencia, y que podrían utilizarse como compuestos líderes para el desarrollo de drogas peptídicas para bloquear la infección con DENV (30).

Maduración: inhibidores de α -glucosidasa

La glicoproteína E también es un blanco antiviral, junto con la proteína prM, por su funcionalidad en las etapas finales del ciclo de multiplicación. El ensamblaje y posterior liberación de las partículas virales requiere de la asociación de E con prM en las membranas del retículo antes de la brotación de los viriones, para lo cual debe haber un correcto procesamiento post-traducciona l y plegamiento de ambas proteínas. Los inhibidores de la α -glucosidasa celular castanospermina y deoxinojirimicina impiden la remoción de las glucosas terminales en los N-glicanos de E y prM, las proteínas no adquieren un plegamiento normal y se bloquea la morfogénesis de los viriones, resultando en una infección no productiva (31, 32). Este tratamiento tiene perspectivas de ser ensayado en humanos ya que recientemente se ha demostrado que la castanospermina, un alcaloide de origen natural, es selectivo en su efecto sobre la glicoproteína de DENV respecto de las glicoproteínas celulares y previene la mortalidad por DENV-1 en un modelo murino (33).

Inhibición a nivel de la expresión génica

La información disponible sobre la secuencia y organización de los genomas virales ha permitido encarar una estrategia antiviral dirigida directamente a bloquear la expresión del genoma, utilizando pequeños oligonucleótidos antisentido, es decir una cadena simple de DNA de 15-20 nucleótidos complementaria a una secuencia determinada del RNA genómico de DENV. Así se forma un duplex RNA-DNA que impide la expresión génica. Las principales dificultades en el uso de oligonucleótidos como agentes terapéuticos son su entrada a la célula y su estabilidad frente a la acción degradativa de las nucleasas, y para intentar superarlas los oligonucleótidos son modificados por agregado de distintos sustituyentes químicos. Así se han ensayado exitosamente contra DENV in vitro oligonucleótidos fosforotioatos con grupos propinilo en los C-5 de uridinas y citidinas y fosforodiamidato morfolino-oligómeros conjugados a péptidos de arginina (34-36). En ambos casos, los mejores resultados se obtuvieron con oligos reactivos con secuencias de las regiones no

codificantes de los extremos 3' y 5' del RNA genómico, introduciendo así un nuevo blanco potencial de ataque en DENV.

En conclusión, en este momento hay numerosas líneas de investigación sobre inhibidores de diversos blancos potenciales antivirales en el ciclo de multiplicación in vitro del DENV. Se han obtenido resultados positivos, en algunos casos extendidos a modelos experimentales in vivo, por lo que cabe alentar buenas perspectivas de contar en un futuro no muy lejano con una quimioterapia específica y efectiva para combatir las distintas formas clínicas de dengue.

Referencias

1. Gubler DJ, 1998. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 11: 480-496.
2. Carey DE, 1971. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *J Hist Med Allied Sci* 26: 243-262.
3. Gubler DJ, Meltzer M, 1999. The impact of dengue/dengue hemorrhagic fever in the developing world. *Adv. Virus Res* 53: 35-70.
4. Monath TP, 1994. Dengue: The risk of developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 2395-2400.
5. Kouri G, Guzmán MG, Bravo J, 1986. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ* 20: 24-30.
6. Gubler DJ, 2002. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 10: 100-103.
7. Rothman AL, Ennis FA, 1999. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virology* 257: 1-6.
8. Blaney JE, Matro JM, Murphy BR, Whitehead SS, 2005. Recombinant, live-attenuated tetravalent dengue virus vaccine formulations induce a balanced, broad, and protective neutralizing antibody response against each of the four serotypes in rhesus monkeys. *J Virol* 79: 5516–5528.
9. Apt D, Raviprakash K, Brinkman A, Semyonov A, Yang S, Skinner C, Diehl L, Lyons R, Porter K, Punnonen J, 2006. Tetravalent neutralizing antibody response against four dengue serotypes by a single chimeric dengue envelope antigen. *Vaccine* 24: 335–344.
10. Leyssen P, De Clercq E, Neyts J, 2000. Perspectives for the treatment of infections with *Flaviviridae*. *Clin Microbiol Rev* 13: 67-82.
11. Damonte EB, Pujol CA, Coto CE, 2004. Prospects for the therapy and prevention of dengue virus infections. *Adv Virus Res* 63: 239-285.
12. Tam RC, Lau JYN, Hong Z, 2002. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antiviral Chem Chemother* 12: 261-272.
13. Markland W, McQuaid TJ, Jain J, Kwong AD, 2000. Broad-spectrum antiviral activity of the IMP dehydrogenase inhibitor VX-497: a comparison with ribavirin and demonstration of antiviral additivity with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 859-866.

14. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D, 2003. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antivir Res* 58: 73-79.
15. Diamond MS, Zachariah M, Harris E, 2002. Mycophenolic acid inhibits dengue virus infection by preventing replication of viral RNA. *Virology* 304: 211-221.
16. Ojwang JO, Ali S, Smee DF, Morrey JD, Shimasaki CD, Sidwell RW, 2005. Broad-spectrum inhibitor of viruses in the Flaviviridae family. *Antivir Res* 68: 49-55.
17. Puig-Basagiti F, Tilgner M, Forshey BM, Philpott SM, Espina NG, Wentworth DE, Goebel SJ, Masters PS, Falgout B, Ren P, Ferguson DM, Shi PY, 2006. Triaryl pyrazoline compound inhibits flavivirus RNA replication. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1320-1329.
18. Leung D, Schroder K, White H, Fang NX, Stoermer MJ, Abbenante G, Martin JL, Young PR, Fairlie DP, 2001. Activity of recombinant dengue 2 virus NS3 protease in the presence of a truncated NS2B co-factor, small peptide, substrates, and inhibitors. *J Biol Chem* 276: 45762-45771.
19. Chanprapaph S, Saparpakorn P, Sangma C, Niyomrattanakit P, Hannongbua S, Angsuthanasombat C, Katzenmeier G, 2005. Competitive inhibition of the dengue virus NS3 serine protease by synthetic peptides representing polyprotein cleavages sites. *Biochem Biophys Res Comm* 330: 1237-1246.
20. Altmeyer R, 2004. Virus attachment and entry offer numerous targets for antiviral therapy. *Curr Pharm Des* 10: 3701-3712.
21. Chen Y, Maguire T, Hileman RE, Fromm J, Esko JD, Linhardt RJ, Marks RM, 1997. Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. *Nature Med* 3: 866-871.
22. Lin YL, Lei HY, Lin YS, Yeh TM, Chen SH, Liu HS, 2002. Heparin inhibits dengue-2 virus infection of five human liver cell lines. *Antivir Res* 56: 93-96.
23. Pujol CA, Estévez JM, Carlucci MJ, Ciancia M, Cerezo AS, Damonte EB, 2002. Novel DL-galactan hybrids from the red seaweed *Gymnogongrus torulosus* are potent inhibitors of herpes simplex virus and dengue virus. *Antiviral Chem Chemother* 13: 83-89.
24. Shigeta S, Mori S, Kodama E, Kodama J, Takahashi K, Yamase T, 2003. Broad-spectrum anti-RNA virus activities of titanium and vanadium substituted polyoxotungstates. *Antivir Res* 58: 265-271.
25. Ono L, Wollinger W, Rocco IM, Coimbra TLM, Gorin PAJ, Sierakowski MR, 2003. In vitro and in vivo antiviral properties of sulfated galactomannans against yellow fever virus (BeH111 strain) and dengue 1 virus (Hawaii strain). *Antivir Res* 60: 201-208.
26. Talarico LB, Pujol CA, Zibetti RGM, Faría PCS, Nosedá MD, Duarte MER, Damonte EB, 2005. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. *Antivir Res* 66: 103-110.
27. Tischer PCSF, Talarico LB, Nosedá MD, Guimaraes SMPB, Damonte EB, Duarte MER, 2006. Chemical structure and antiviral activity of carrageenans from *Meristiella gelidium* against herpes simplex and dengue virus. *Carbohydr Polym* 63: 459-465.
28. Damonte EB, Matulewicz MC, Cerezo AS, 2004. Seaweed sulfated polysaccharides as antivirals. *Curr Med Chem* 11: 2399-2419.
29. Lee E, Pavy M, Young N, Freeman C, Lobigs M, 2006. Antiviral effect of the heparin sulfate mimetic, PI88, against dengue and encephalitic viruses. *Antivir Res* 69: 31-38.

30. Hrobowski YM, Garry RF, Michael SF, 2005. Peptide inhibitors of dengue and West Nile virus infectivity. *Virology* 344: 439-452.
31. Courageot MP, Frenkiel MP, Duarte Dos Santos C, Deubel V, Despres P, 2000. α -glucosidase inhibitors reduce dengue virus production by affecting the initial steps of virion morphogenesis in the endoplasmic reticulum. *J Virol* 74: 264-572.
32. Wu SF, Lee CJ, Liao CL, Dwek RA, Zitzmann N, Lin YL, 2002. Antiviral effects of an iminosugar derivative on flavivirus infections. *J Virol* 76: 3596-3604.
33. Whitby K, Pierson TC, Geiss B, Lane K, Engle M, Zhou Y, Doms RW, Diamond MS, 2005. Castanospermine, a potent inhibitor of dengue virus infection in vitro and in vivo. *J Virol* 79: 8698-8706.
34. Raviprakash K, Liu K, Matteucci M, Wagner R, Riffenburgh R, Carl M, 1995. Inhibition of dengue virus by novel modified antisense oligonucleotides. *J Virol* 69: 69-74.
35. Kinney RM, Huang CY-H, Rose BC, Kroeker AD, Dreher TW, Iversen PL, Stein DA, 2005. Inhibition of dengue virus serotypes 1 to 4 in Vero cell cultures with morpholino oligomers. *J Virol* 79: 5116-5128.
36. Holden KL, Stein DA, Pierson TC, Ahmed AA, Clyde K, Iversen PL, Harris E, 2006. Inhibition of dengue virus translation and RNA synthesis by a morpholino oligomer targeted to the top of the terminal 3' stem-loop structure. *Virology* 344: 439-452.

* Dra. Elsa B. Damonte

Profesora Titular de Microbiología del Dpto. de Química Biológica. FCEy N. UBA
Investigadora Principal del CONICET.

 **QuímicaViva**
ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**
Número 2, año 5, agosto 2006
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar